

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-228067

(43)Date of publication of application : 06.10.1987

(51)Int.Cl.

C07D237/28
C07D471/04
// A61K 31/50
A61K 31/535

(21)Application number : 61-285603

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.11.1986

(72)Inventor : MIYAMOTO KOSHI
MATSUMOTO JUNICHI
NAKAMURA SHINICHI

(30)Priority

Priority number : 60270272 Priority date : 29.11.1985 Priority country : JP

(54) NOVEL PYRIDAZINE DERIVATIVE AND SALT THEREOF

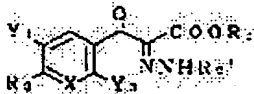
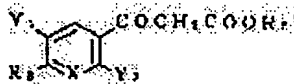
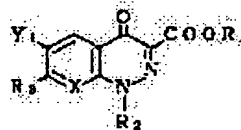
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (X is N or C-Y; Y is H or halogen; Y1 is H or halogen; R1 is H or alkyl; R2 is H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, phenyl, etc.; R3 is H, halogen, OH, alkoxy, mercapto, arylsulfinyl, etc.) and salt thereof.

EXAMPLE: 1-Ethyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxocinnoline-3-carboxylic acid.

USE: An antimicrobial agent.

PREPARATION: A β -keto ester expressed by formula II (R1' is alkyl; Y3 is halogen) is reacted with a phenyldiazonium salt which may have a substituent group to give a compound expressed by formula III (R2' is phenyl which may have a substituent group), which is then stirred in a solvent, e.g. water, ethanol, etc., at 0W150° C to afford the aimed compound expressed by formula I (R2 is phenyl), etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-228067

⑬ Int.Cl.⁴
C 07 D 237/28
471/04
// A 61 K 31/50
31/535

識別記号
1 1 9
AD Z

庁内整理番号
7166-4C
6664-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月6日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑭ 発明の名称 新規ピリダジン誘導体およびその塩

⑮ 特 願 昭61-285603

⑯ 出 願 昭61(1986)11月28日

優先権主張 ⑰ 昭60(1985)11月29日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭60-270272

⑳ 発 明 者 宮 本 皓 之 堺市金岡町704番地の2 『エバーグリーン金岡』6号館108号室

㉑ 発 明 者 松 本 純 一 生駒市鹿ノ台東2丁目15番地の3

㉒ 発 明 者 中 村 信 一 高槻市塚脇1丁目12番20号

㉓ 出 願 人 大日本製薬株式会社 大阪市東区道修町3丁目25番地

㉔ 代 理 人 弁理士 小島 一晃

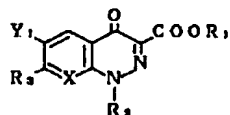
明 細 書

1. 発明の名称

新規ピリダジン誘導体およびその塩

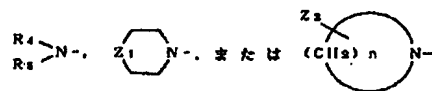
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Xは窒素原子またはC-Yを意味し、
Yは水素原子またはハロゲン原子を意味し、
Y1は水素原子またはハロゲン原子を意味し、
R2は水素原子または低級アルキル基を意味し、
R3は水素原子、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；或いは既述置換を有していてもよいフェニル基を意味し、
R4は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低

級アルコキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、或いは下記式



で表わされる基を意味し、

R4, R5は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基またはアリールアルキル基を意味し、

Z1は酸基原子、硫黄原子またはR6-N<を意味し、

R6は水素原子または低級アルキル基を意味し、
Z2は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、またはモノもしくは

少低級アルキルアミノ低級アルキル基を意味し、

n は整数 3, 4 または 5 を意味する。

但し、X が窒素原子のとき、R₂ はハロゲン原子で置換されている低級アルキル基；シクロアルキル基；または置換基を有していてもよいフェニル基である。）

で表わされる新規ピリダジン誘導体およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明は優れた抗癌活性を示す新規ピリダジン誘導体およびその塩に関する。

更に詳しくは、本発明の化合物は下記一般式



(式中、X は窒素原子または C-Y を意味し、Y は水素原子またはハロゲン原子を意味し、Y₁ は水素原子またはハロゲン原子を意味し、

3

たはアリールアルキル基を意味し、

Z₁ は酸素原子、硫黄原子または R₀-N< を意味し、

R₀ は水素原子または低級アルキル基を意味し、Z₂ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、モノもしくは少低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、またはモノもしくは少低級アルキルアミノ低級アルキル基を意味し、

n は整数 3, 4 または 5 を意味する。

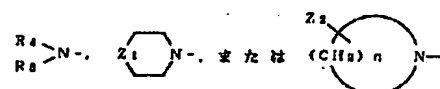
但し、X が窒素原子のとき、R₂ はハロゲン原子で置換されている低級アルキル基；シクロアルキル基；または置換基を有していてもよいフェニル基である。）

で表わされる新規ピリダジン誘導体およびその塩である。

本明細書において、ハロゲン原子とはフッ素または塩素を意味し、低級アルキルとは炭素原子 1 ないし 5 個を有するアルキルを意味し、低級アルケニル基とは炭素原子 2 ないし 5 個を有するアル

R₁ は水素原子または低級アルキル基を意味し、

R₂ は水素原子；水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；或いは置換基を有していてもよいフェニル基を意味し、R₃ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、或いは下記式



で表わされる基を意味し、

R₄, R₅ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基ま

4

ケニル基を意味し、シクロアルキル基とは炭素原子 3 ないし 8 個を有するシクロアルキル基を意味する。また低級アルコキシ基とは炭素原子 1 ないし 5 個を有するアルコキシ基を意味し、アリールとは置換基を有していてもよいフェニルを意味する。置換基を有しているフェニルの例としては、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で置換されたフェニルが挙げられる。

本発明の化合物の塩は、塩酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、マロン酸、グルコン酸等の有機酸との塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩；或いは式 [I] の化合物のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅等の金属塩；ジメチルアミン、トリエチルアミン、シシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン等の有機塩基との塩；リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩である。

本発明の化合物は、また水和物としても存在し

得る。従って、この様な形のものも当然本発明の化合物に包含される。

本発明の化合物の中には光学活性体として存在するものがある。これらの光学活性体もまた本発明の化合物に包含される。

本発明の化合物の製造法につき以下に説明する。

(i) 一般式 [I] において R_2 が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基以外の前掲の基である本発明の化合物は、下記一般式



(式中、 Y_1 はハロゲン原子を意味し、 R_1 、 R_2 、 X および Y_2 は前掲と同じ。)

で表わされるカルボン酸類と下記一般式

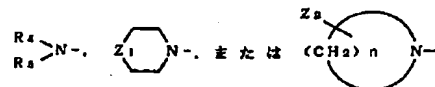


(式中、 R_3' は水酸基、低級アルコキシ基、ア

て、原料化合物 [II] と原料化合物 [III] とを10分~24時間混合撹拌することにより実施できる。

本反応は酸受容体の存在下に原料化合物 [III] を原料化合物 [II] に対して当量ないしやや過剰量使用して行うのが一般的である。酸受容体としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩；重炭酸ナトリウム等の重炭酸塩；1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン-7 (DBU)、トリエチルアミン、ピリジン、キノリン、ピコリン等の有機塩基が挙げられる。なおピリジン、キノリン、ピコリン等を過剰に用いて酸受容体としての役割と溶媒としての役割とを兼ねさせてもよい。或いはまた原料化合物 [III] がアミン誘導体である場合には、これを過剰に用いて酸受容体としての役割を兼ねさせてもよい。また R_3' が低級アルコキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、またはアリールスルホニル

リールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、或いは下記式



で表わされる基を意味し、 R_4 、 R_5 、 Z_1 および Z_2 は前掲と同じ。)

で表わされる化合物を反応させ、生成物を常法により単離することによって製造することができる。

本反応は、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、シクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、その他アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、またはこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、10~180℃におい

オキシ基である原料化合物 [III] を用いる場合には、そのアルカリ金属誘導体を用いるのが一般的である。

本反応で使用される原料化合物 [III] がアミン誘導体である場合、可能ならば、アミノ基を保護した形で用い、反応完了後常法によりそのアミノ保護基を除去してもよい。保護基としては、 β -ラクトム系抗生物質、ペプチド、または核酸の化学において通常用いられる保護基が使用される。

(ii) 一般式 [I] において、 R_2 が置換基を有していてもよいフェニル基である本発明の化合物は下記一般式



(式中、 R_1' は低級アルキル基を意味し、 Y_2 はハロゲン原子を意味し、 X 、 Y_1 および R_3 は前掲と同じ。)

で表わされる β -ケトエステルに、置換基を有し

ていてもよいフェニルジアゾニウム塩を作用させて、下記式



(式中、 R_2 は置換基を有していてもよいフェニル基を意味し、 X 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 および R_3 は前掲に同じ。)

で表わされる化合物[V]とし、次いでこの化合物を閉環させることにより製造することができる。

原料化合物[N]から化合物[V]への変換は、水、エタノールの如き溶媒中、0~50℃で原料化合物[N]に置換基を有していてもよいフェニルジアゾニウム塩を作用させることによって実施することができる。

化合物[V]の開環反応は、化合物[V]を水、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等の溶媒中、炭酸カリウム、カリウムヒートキンド等の塩基の存在下または非存在下に、0~150℃で攪拌するこ

とにより行うことができる。

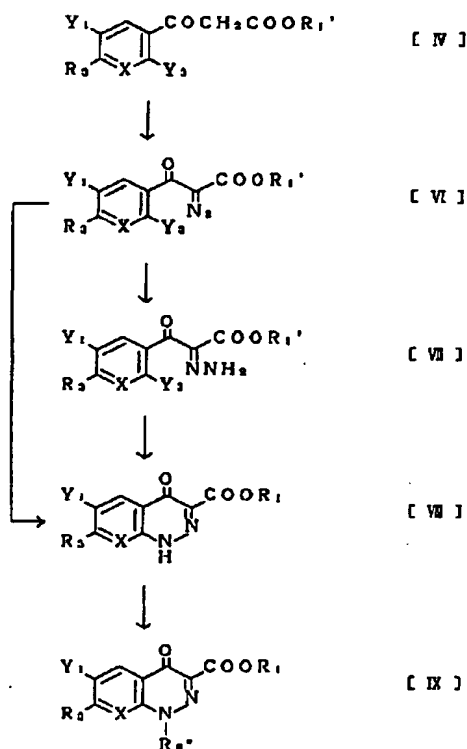
なお、これらの反応を連続して行うことにより、化合物[V]を単離することなく、原料化合物[N]から本発明の化合物[I]を得ることも可能である。

④ 一般式[I]において、 R_2 が水素原子或いは水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基である本発明の化合物は次の反応工程図に従って製造される。

(式中、 R_2^* は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を意味し、 X 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_1' および R_3 は前掲に同じ。)

(以下空白)

11



13

12

各工程につき以下に説明する。

アセトニトリルの如き溶媒中または無溶媒下、0~50℃で原料化合物[N]にトシルアジドを反応させてジアゾエステル[VI]を得る。これにジイソプロピルエーテルの如き溶媒中でトリアルキルホスフィン(例えばトリ-n-ブチルホスフィン)またはトリフェニルホスフィンを作用させることによりヒドラゾン[VII]とする。この化合物[VII]を開環させることにより化合物[VIII]が得られる。本開環反応は、図で述べた条件と同様の反応条件下で実施できる。なお、ジアゾエステル[VI]を溶媒中トリアルキルホスフィンで処理した後、加熱することにより、直接開環体[VIII]にすることもできる。

開環体[VIII]は、要すれば、常法によりアルキル化して化合物[IX]とすることができる。

反応②、③に用いられる原料化合物[N]は、その R_3 -の部分にアミノ基を含む場合、可能ならば、保護した形で用い、反応完了後常法によりそのアミノ保護基を除去してもよい。

14

上記各方法により R_1 が低級アルキル基である本発明の化合物が得られたときには、これを常法により加水分解することによって、 R_1 が水素原子である化合物に変換することができる。また逆に、必要ならば、 R_1 が水素原子である本発明の化合物を常法によりエステル化して、 R_1 が低級アルキル基である化合物に導くこともできる。

この様にして製造される本発明の化合物は、常法に従い単離、精製される。単離、精製条件によって、塩の形、遊離の形、水和物の形で得られるが、これらは、目的に応じて相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

本発明の化合物の光学活性体は、公知の方法を適用することによって、分離することが可能である。

かくして得られる化合物 [I] およびその塩はいずれも新規化合物であり、抗菌剤或いはその合成中間体として価値ある化合物である。特に R_1 が水素原子である本発明の化合物およびその塩は優れた抗菌活性を示し、ヒトおよび動物用医薬は

勿論のこと、魚病薬、農薬、食品の保存剤等としても使用することが可能である。

次に本発明の化合物の抗菌活性について、以下にデータを挙げる。

試験管内における抗菌作用^{*1}

化合物 菌株 ^{*2}	実施例 3-12	実施例 5	実施例 8	^{*3} CINX
A	8.25	1.50	25	100
B	50	0.78	25	100
C	25	0.78	25	>100
D	50	>100	100	>100
E	8.25	12.5	3.13	1.50
F	8.25	0.2	0.78	0.25
G	8.25	0.2	1.50	0.25
H	8.25	50	12.5	50
I	100	>100	100	>100

16

*1 最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$) の測定は Chemotherapy, 28(1), 70(1981) に記載の方法に準じて行い、その結果を上記表中に示した。

*2 A: *S. aureus* 209P JC-1

(*S. aureus* 209P JC-1).

B: *S. aureus* TeraJima

(*S. aureus* TeraJima).

C: *S. epidermidis* 8

(*S. epidermidis* 8)

D: *S. pyogenes* AG5

(*S. pyogenes* AG5).

E: *E. coli* NIH JC-2

(*E. coli* NIH JC-2).

F: *P. aeruginosa* IPO 3848

(*P. aeruginosa* IPO 3848)

G: *P. vulgaris* OX-18

(*P. vulgaris* OX-18)

H: *S. carnosus* IPO 3738

(*S. carnosus* IPO 3738)

I: *P. aeruginosa* 12

(*P. aeruginosa* 12).

*3 シノキサシン: 1 - エチル - 8, 7 - メチレンジオキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキシシンノリン - 3 - カルボン酸。

17

18

本発明の化合物をヒトに抗菌剤として使用する場合、その投与量は、年齢、体重、症状、投与経路等により異なるが、1日当り 8 mg ~ 5 g を 1 回ないし数回に分けて投与することが推奨される。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

本発明の化合物は原料のままでもよいが、通常製剤用担体と共に調製された形で投与される。その具体例としては、錠剤、液剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、注射剤、軟膏剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。経口用製剤用担体としては、デンプン、マンニト、結晶セルロース、CMC Na、水、エタノール等の製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。注射剤用担体としては、水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等の注射剤の分野で常用される担体が挙げられる。

上記の液剤および軟膏剤はまた、耳鼻咽喉科や眼科における治療においても使用されうる。

次に実施例を挙げて本発明化合物の製造法を具

18

に具体的に説明する。

実施例 1

1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

(I) 公知化合物、2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル酢酸エチル10.0gをアセトニトリル100mlに溶かし、氷冷下にトリエチルアミン5.8mlを加える。これにトシルアサド8.2gを加え15分攪拌する。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に塩化メチレンを加える。この溶液を1N苛性ソーダ水溶液100mlで洗浄し、乾燥した後溶媒を留去する。残渣をn-ヘキサンから再結晶して、2-シアゾ-3-オキソ-3-(2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチル8.7gを得る。

m. p. 40~41℃.

(II) この化合物8.12gを乾燥ジイソプロピルエーテル140mlに溶かす。これにトリn-ブチルホスフィン8.23gを加え30分攪拌した後、8時間加熱還流する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣

19

をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液: n-ヘキサン/エタノール)で分離精製して、1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸3.8gを得る。

m. p. 228~229℃.

(III) この化合物7.5g, 無水炭酸カリウム5.7g, ジメチルホルムアミド75mlの混合物を75~80℃で加熱攪拌する。これにヨウ化エチル13.0gを加えてさらに1時間加熱攪拌する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加えてトルエンで抽出する。抽出液を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液: クロロホルム)で分離精製して、1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチル0.8gを得る。ジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンから再結晶する。

m. p. 95~96℃.

(IV) この化合物0.8g, 酢酸80ml, 水30ml, 炭酸水素ナトリウム1.5mlの混合物を110~115℃で8時間加熱攪拌する。反応液を減圧で濃縮し、残渣に水を加え、20%苛性ソーダ水溶液でアルカリ性とする。析出する不溶物を除いた後、15%塩酸でpH2~3に調整する。クロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥

をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液: クロロホルム-エタノール)で分離精製して、1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチル3.51gを得る。エタノール-ヘキサンから再結晶する。

m. p. 228~229℃.

(V) 上記シアゾエステル8.7gを乾燥ジイソプロピルエーテル180mlに溶かし、これにトリフェニルホスフィン8.20gを加えて室温で24時間攪拌する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液: クロロホルム)で分離精製して、2-ヒドラゾノ-3-オキソ-3-(2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチル7.70gを得る。ジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンから再結晶する。

m. p. 135~136℃.

この化合物4.8gを乾燥ジグライム100mlに溶かし、125~130℃で3.5時間加熱する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加える。析出する結晶を濾取して、1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸3.0gを得る。

20

後濃縮する。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸3.0gを得る。

m. p. 140~141℃.

実施例 2

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸0.50g, 無水ピペラジシン0.50g, ピリジン8mlの混合物を80~80℃で1時間加熱攪拌する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加え10%酢酸水溶液でpH8に調整する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥する。粗結晶を苛性ソーダ水溶液に溶かし、活性炭処理した後、希酢酸水溶液でpH8に調整する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥して、6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オ

オキソシンノリン-3-カルボン酸 620 mgを得る。

m. p. 276~277℃ (分解)。

実施例 3

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

(1) 1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 630 mg, 3-アセチルアミノピロリジン 450 mg, ピリジン 15 mlの混合物を80~90℃で1時間加熱操作する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加え、10%酢酸水溶液で酸性とする。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥する。クロロホルム-エタノールから再結晶して、7-(3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 670 mgを得る。

m. p. 215~216℃。

(2) この化合物 580 mgを10%苛性ソーダ水溶液 6 mlに溶かし、80~85℃で8時間加熱する。反応

23

析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥する。クロロホルム-エタノールから再結晶して、6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 503 mgを得る。

m. p. 225~226℃。

実施例 4と同様にして、以下の実施例 5~8の化合物を得る。

実施例 5

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸, m. p. 208~210℃。

実施例 6

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-モルホリノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸, m. p. 201~202℃。

実施例 7

6,8-ジフルオロ-7-ジメチルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン

液を10%酢酸水溶液でpH 8とし、析出する結晶を濾取し水洗後乾燥する。この粗結晶(440 mg)を水 5 mlに懸濁し、これに30%酢酸水溶液を加えて溶かす。この溶液を活性炭処理した後、28%アンモニア水でpH 8に調整する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥して、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオロ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 400 mgを得る。

m. p. 207~208℃ (分解)。

実施例 4

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 544 mg, 3-ヒドロキシピロリジン 522 mg, アセトニトリル 5 ml, エタノール 5 mlの混合物を1時間加熱還流する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加え、10%塩酸でpH 3~4に調整する。

24

-3-カルボン酸, m. p. 190~191℃。

実施例 8

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸,

m. p. 188~189℃。

実施例 9

6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-エチル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 300 mg, ナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液 430 mg, メタノール 8 mlの混合物を30分加熱還流する。反応液を減圧で濃縮乾固し、残渣に水を加え、10%塩酸でpH 2~3に調整する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥する。メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、6,8-ジフルオロ-1-エチル-7-メトキシ-1,4-

1-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 280 mgを得る。

m. p. 156~157°C.

実施例 10

0,8-ジフルオロ-1-エチル-7-メチルチオ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-エチル-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 300 mgとナトリウムメタジチオラートの15%メタノール溶液 1.13 gを実施例9と同様に反応処理して、0,8-ジフルオロ-1-エチル-7-メチルチオ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 280 mgを得る。

m. p. 181~182°C.

実施例 11

1-(4-フルオロフェニル)-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

(i) 4-フルオロアニリン 2.52 g, 20%塩酸 12

27

キシシンノリン-3-カルボン酸エチル 2.00 gを得る。

m. p. 133~134°C.

(ii) この化合物 1.83 g, 酢酸 30 ml, 水 15 ml, 過硫酸 0.5 mlの混合物を 100~110°Cで3時間加熱する。冷後析出する結晶を濾取し水洗して、1-(4-フルオロフェニル)-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 1.54 gを得る。

m. p. 251~252°C.

実施例 12

0,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-(4-フルオロフェニル)-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 338 mgと無水ピペラジン 205 mgを実施例2と同様に反応処理して、0,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オ

28

1, 過硫酸ナトリウム 1.56 gから常法によりシアゾンニウム塩の溶液を調製する。2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル酢酸エチル 4.1 g, 無水酢酸ナトリウム 3.8 g, 水 35 ml, エクノール 60 mlの混合物を氷冷し、これに上記のシアゾンニウム塩の溶液を加え、30分攪拌する。反応液に水 100 mlを加え、析出する結晶を濾取し、希酢酸水溶液および水で順次洗った後乾燥して、2-[2-(4-フルオロフェニル)ヒドラゾン]-3-オキソ-3-(2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチル 5.6 gを得る。

m. p. 119~120°C.

(2) この化合物 2.8 gを乾燥ジオキサンに溶かし、氷冷下にカリウムt-ブトキシド 0.88 gを加え、30分攪拌する。室温でさらに1時間攪拌した後、反応液を減圧で濃縮乾燥し、残液に水を加える。クロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥後濃縮する。得られる結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オ

28

キシシンノリン-3-カルボン酸 353 mgを得る。

m. p. 252~258°C (分解).

実施例 13

0,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-(4-フルオロフェニル)-0,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 250 mgと1-メチルピペラジン 220 mgを実施例2と同様に反応処理して、0,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 240 mgを得る。

m. p. 180~182°C.

実施例 14

7-クロロ-0-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチ

ル：

(1) 公知化合物、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸エチル8.8gと4-フルオロアニリン5.8gを実施例11(1)と同様に反応処理して、3-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸)-2-[2-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシ]-3-オキソプロピオン酸エチル12.8gを得る。

m. p. 110~111℃.

(2) この化合物8.8gから実施例11(2)と同様にして、7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル7.0gを得る。

m. p. 237~238℃.

実施例 15

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-8-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩：

31

ジン-3-カルボン酸塩酸塩480mgを得る。

m. p. 251~255℃(分解)。

実施例 16

6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩：

(1) 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル430mgと1-アセチルピペラジン300mgを実施例15(1)と同様に反応処理して、7-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル440mgを得る。

m. p. 174~175℃.

(2) この化合物410mgと20%塩酸4mlを実施例15(2)と同様に反応処理して、6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラ

33

(1) 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル 600 mg, 3-アセチルアミノピロリジン 320 mg, トリエチルアミン 1 ml, アセトニトリル 20 mlの混合物を室温で30分攪拌する。反応液を減圧で濃縮乾燥し、残渣に水を加え、析出する結晶を濾取して、水洗後乾燥する。酢酸エチルから再結晶して、7-(3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル 650 mgを得る。

m. p. 188~189℃.

(2) この化合物600mgと20%塩酸7mlの混合物を110~120℃で5時間加熱する。反応液に水20mlを加え、析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥して、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダ

32

ジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩 280 mgを得る。

m. p. 280~285℃(分解)。

実施例 17

6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸：

(1) 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル388mgと1-メチルピペラジン200mgを、実施例15(1)と同様に反応処理して、6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソピリド[2,3-c]ピリダジン-3-カルボン酸エチル347mgを得る。

m. p. 174~175℃.

(2) この化合物215mg, 2N苛性ソーダ1ml,

34

水10 mlの混合物を90℃で1時間加熱する。反応液を活性炭で処理した後、希硫酸水溶液で中和する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥して、6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸330 mgを得る。クロロホルム-エタノールから再結晶する。

m. p. 256~261℃ (分解)。

実施例 18

1-エチル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

(i) 公知化合物、2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルから実施例1(i)と同様にして、2-シアゾ-3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチルを抽伏物として得る。

IRスペクトル(液膜) cm^{-1} : 2150, 1720, 1630.

(ii) 上記化合物から実施例1(ii)(A)と同様に

96

実施例 19

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

(i) 1-エチル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸177 mgと3-アセチルアミノピロリジン300 mgを実施例3(ii)と同様に反応処理して、7-(3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸227 mgを得る。クロロホルム-メタノールから再結晶する。

m. p. 278~280℃ (分解)。

(ii) 上記化合物183 mgを実施例3(ii)と同様に処理して、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸151 mgを得る。

m. p. 251~253℃ (分解)。

実施例 20

して、6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシシンノリン-3-カルボン酸エチルを得る。

m. p. 270~272℃ (分解)。

(D) 上記シアゾエステルから実施例1(ii)(B)と同様にして、2-ヒドラゾノ-3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチル(m. p. 110~111℃)を得、これからさらに、6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシシンノリン-3-カルボン酸エチルを得る。

m. p. 270~272℃ (分解)。

(E) 上記化合物から実施例1(ii)と同様にして、1-エチル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルを得る。

m. p. 146~147℃。

(F) 上記化合物から実施例1(ii)と同様にして、1-エチル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸を得る。

m. p. 193~194℃。

38

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸:

1-エチル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸110 mgと3-アミノメチルピロリジン180 mgを実施例2と同様に反応させて粗結晶を得る。この結晶を水5 mlに懸濁し、濃アンモニア水を加えて溶かす。活性炭処理後、減圧で濃縮する。析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥して7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸132 mgを得る。

m. p. 201~203℃ (分解)。

実施例4と同様にして、次の実施例21および22の化合物を得る。

実施例 21

1-エチル-6-フルオロ-7-(1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン

37

38

ン-3-カルボン酸、m. p. 300℃以上（クロロホルム-エタノールから再結晶）。

実施例 22

1-エチル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸、m. p. 293~295℃（分解）（クロロホルム-エタノールから再結晶）。

実施例 23

1-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸：

(i) 公知化合物、2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルから、実施例 11 (i) と同様にして、2-[2-(4-フルオロフェニル)ヒドラゾン]-3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)プロピオン酸エチルを得る。

m. p. 83~84℃。

(ii) 上記化合物から実施例 11 (ii) と同様にして、

30

1070.

(ii) 上記化合物から実施例 11 (ii) と同様にして、1-(4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルを得る。

m. p. 180~187℃。

(iii) 上記化合物から実施例 11 (iii) と同様にして、1-(4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸を得る。

m. p. 288~289℃（分解）。

実施例 25

6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸：

0,7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 320 mg, 無水ピペラジン 344 mg, ピリジン 8 ml の混合物を 80~100℃で 30 分加熱攪拌する。析出する結晶を冷後濾取する。この結晶

1-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルを得る。

m. p. 157~158℃。

(iii) 上記化合物から実施例 11 (iii) と同様にして、1-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸を得る。

m. p. 208~209℃（分解）。

実施例 24

1-(4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸：

(i) 公知化合物、2,4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル酢酸エチルから、実施例 11 (i) と同様にして、2-[2-(4-フルオロフェニル)ヒドラゾン]-3-オキソ-3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル)プロピオン酸エチルを油状物として得る。

IR スペクトル（液膜） cm^{-1} : 3150, 1710,

40

を水 15 ml に懸濁し、10% 苛性ソーダ水溶液を加えて溶かす。活性炭処理後、10% 酢酸水溶液で中和し、析出する結晶を濾取する。水、エタノールで順次洗った後乾燥して、6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 340 mg を得る。

m. p. 273~276℃（分解）。

実施例 26

6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(1-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸：

0,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 240 mg, 1-メチルピペラジン 215 mg, ピリジン 5 ml の混合物を 85~100℃で 45 分加熱攪拌する。反応液を減圧で濃縮後固し、残液に水を加えて結晶を濾取し、水洗後乾燥する。クロロホルム-メタノールから再結晶して、6-フルオ

ロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - (4 -
メチル - 1 - ピペラジニル) - 1, 4 - ジヒドロ -
4 - オキソシンノリン - 3 - カルボン酸 280 mg を
得る。 m. p. 224 ~ 220 °C (分解)。

この化合物は、7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 -
- (4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ -
4 - オキソシンノリン - 3 - カルボン酸からも同
様にして得ることができる。

特許出願人 大日本製薬株式会社
代 理 人 小 島 一 晃